

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1968

THÈSE

862

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

Suzanne CIRIC née ELKAN
le 19 avril 1932 à Paris (9e)
Externe des Hôpitaux de Paris

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

ETUDE DE L'ACTION COMPAREE
DE L'HORMONE DE CROISSANCE HUMAINE
ET DES STEROIDES ANABOLISANTS
DE SYNTHÈSE DANS LE TRAITEMENT DES INSUFFISANCES
HYPOTHALAMO-HYPOPHYSAIRES.

Président : Monsieur Pierre ROYER, Professeur.

ÉDITIONS A.G.E.M.P. 40 RUE PASCAL PARIS

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1968

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Suzanne CIRIC née ELKAN

le 19 avril 1932 à Paris (9e)

Externe des Hôpitaux de Paris

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

ETUDE DE L'ACTION COMPAREE

DE L'HORMONE DE CROISSANCE HUMAINE

ET DES STEROIDES ANABOLISANTS

DE SYNTHÈSE DANS LE TRAITEMENT DES INSUFFISANCES

HYPOTHALAMO-HYPOPHYSAIRES.

Président : Monsieur Pierre ROYER, Professeur.

ÉDITIONS A.G.E.M.P. 40 RUE PASCAL PARIS

Digitized by the Internet Archive
in 2026



https://archive.org/details/IA41549932_0003

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Bénard (H.), Bernard (E.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Cheymol (J.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Giroud (A.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy (M^{lle} J.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN Georges BROUET.

1^{er} ASSESSEUR } Daniel BARGETON

2^e ASSESSEUR } Jean GOSSET

I. — PROFESSEURS

1^o CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

MM.

Anatomie	DELMAS (A.)
—	HUARD (P.)
Anatomie et cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Bactériologie et virologie	TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
—	POLONOVSKI (J.)
—	DESGREZ (P.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
—	DOGNON (A.)
—	DJOURNO (A.)
Cancérologie expérimentale	MATHÉ (G.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	COURY (Ch.)
Histologie et Embryologie	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
—	COUJARD (R.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale, Droit médical et déontologie	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	N...
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
—	KUSS (R.)
—	VERNE (J.-M.)
Pathologie exotique	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
—	BRICAIRE (H.)
—	PÉQUIGNOT (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	MAURICE (P.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.-R.)
—	LECHAT (P.)
Physiologie	BARGETON (D.)
—	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)

Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale
Thérapeutique
Thérapeutique appliquée

MM.
N...
LAMOTTE (M.)
N...

b) Professeurs à titre personnel :

Anatomie
Anatomie anthropologique
Anatomie pathologique
Bactériologie
Biochimie médicale
Biologie médicale
Parasitologie
Pathologie expérimentale
Physiologie

CABROL (Ch.)
OLIVIER (G.)
NEZELOF (Ch.)
BARBIER (P.)
DREYFUS (J.-Cl.)
BOURLIÈRE (F.)
LARIVIÈRE (M.)
LOEPER (J.)
DEJOURS (P.)
SCHERRER (J.)
KELLERSHOHN (L.)
GOUGEROT (L.)
ROUCAYROL (J.-Cl.)
TUBIANA (M.)
FISCHGOLD (H.)

Physique médicale

Radiologie médicale

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

Clinique carcinologique
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)
Clinique cardiologique (Broussais)
— — (Boucicaut)

MM.

DENOIX P.
REDON (H.)
SOULIÉ (P.)
LENÈGRE (J.)
LORTAT-JACOB (J.-L.)
BAUMANN (J.)
LEGER (L.)
PATEL (J.)
GOSSET (J.)
SICARD (A.)
OLIVIER (Cl.)

Beaujon
—
Cochin
Hôtel-Dieu
Saint-Antoine
Salpêtrière
Tenon

Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)
— — — (Foch)
— — — (Beaujon)

MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
PADOVANI (P.)
CAUCHOIX (J.)
FÈVRE (M.)
DUBOST (Ch.)
MATHEY (J.)
DUPERRAT (F.)
DECOURT (J.)
LAMY (M.)
HUGUIER (J.)
DEGOS (R.)
TURPIN (R.)
MOLLARET (P.)
DELAY (J.)
BERNARD (J.)
CASTAIGNE (P.)

Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)
Clinique de chirurgie thoracique (Laennec)
Clinique dermatologique (Saint-Louis)
Clinique endocrinologique (Pitié)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)
Clinique chirurgicale et gynécologique (Broca)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)
Clinique des maladies du sang (Broussais)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)

Bicêtre
Broussais
Cochin
Hôtel-Dieu
Pitié
Saint-Antoine
Saint-Antoine
Saint-Antoine

DEPARIS (M.)
MILLIEZ (P.)
N...
BARIÉTY (M.)
DREYFUS (G.)
CONTE (M.)
KOURILSKY (R.)
BOUDIN (G.)

Cliniques médicales

MM.

Clinique d'hygiène et de climatologie (Bichat)	DERAY (Ch.)
Clinique médicale infantile et pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies métaboliques (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique néphrologique (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales	LACOMME (M.)
	MERGER (R.)
	VARANGOT (J.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	OFFRET (G.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	BREGEAT (P.)
— — (Cochin)	AUBRY (M.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	MOZZICONACCI (P.)
Clinique de pédiatrie (Trousseau)	THIEFFRY (S.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	BROUET (G.)
Clinique de pneumo-phthisiologie (Laennec)	MICHAUX (L.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	COSTE (F.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	SÈZE (S. de)
Clinique de rhumatologie (Lariboisière)	DECHAUME (M.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	LEMAIRE (A.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	GAULTIER (M.)
Clinique toxicologique (F. Vidal)	JUDET (R.)
Clinique traumatologique et orthopédique (R.-Poincaré)	ABOULKER (P.)
Clinique urologique (Cochin)	COUVELAIRE (R.)
— — (Necker)	LAPLANE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	DOMART (A.)
Sémiologie médicale (A. Chantin)	BOUVRAIN (Y.)
— — (Lariboisière)	RAMBERT (P.)
— — (Pitié)	WOLFROMM (R.)
— — (Rothschild)	POILLEUX (F.)
Sémiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	

b) Professeurs à titre personnel :

Nématologie	ANDRE (R.)
	BOUSSER (J.)
Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.)
	AZERAD (E.)
	BOUR (H.)
	CAROLI (J.)
	DREYFUS (B.)
	GROSSIORD (A.)
	LAMBLING (A.)
	LAUNAY (Cl.)
	PAYET (M.)
	PERRAULT (M.)
	SIGUIER (F)
	WORMS (R.)
Néphrologie	RICHET (G.)
Neuro-chirurgie	LE BEAU (J.)
Neurologie	LHERMITTE F.
Neuro-psychiatrie	PICHOT (P.)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADURO (R.)
	POLONOVSKI (Cl.)
Pédiatrie	ROYER (P.)
	KREIS (B.)
Pneumo-Phthisiologie	MEYER (A.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

	MM		MM.
Anatomie pathologique . . .	BOUYGOU (Ch.)	Maladies infectieuses . . .	DUPONT (V.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)	Neuro-psychiatrie	TARDIEU (G.)
Biochimie médicale	{ CARTIER (P.) GONNARD (P.) NORDMANN (J.)	Pédiatrie	ROSSIER (A.)
Biologie médicale	HARTMANN (L.)	Physique médicale	{ COURSAGET (J.) GREMY (F.)
Chirurgie	CERBONNET (G.)	Physiologie	GIRARD (Fr.)
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (G.)	Stomatologie	CHAPUT (M ^{me} A.)

III. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

IV. — PROFESSEURS ASSOCIÉS

Hormonologie	MORICARD (R.)
Statistique médicale et épidémiologique . . .	SCHWARTZ (D.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseiller administratif	Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque . .	{ M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	
Conservateurs	{ Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.)
Bibliothécaires	{ Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles DUROZOY (M.-F.), ROBERGE (D.), Dr SCHILLER (J.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A la mémoire de mon Père.

A mon Mari.

A mes Fils.

A ma Mère.

A mes Beaux-Parents.

A Monsieur le Professeur Pierre ROYER.

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris.
Directeur du Centre de Recherches sur les mala-
dies métaboliques de l'enfant.

Qui a bien voulu me confier le
sujet de cette thèse et en accepter
la présidence, en témoignage de ma
très profonde reconnaissance pour
l'esprit d'humilité et l'ardeur qu'il
nous a transmis dans l'exercice de la
médecine et pour la qualité de son
enseignement.

A Monsieur le Docteur Raphaël RAPPAPORT.

Qui a accepté de me guider pas à pas dans l'élaboration de ce travail avec toute sa rigueur d'esprit et sa patience.

Qu'il en soit profondément remercié.

A mes Maîtres d'Externat.

S O M M A I R E

I - INTRODUCTION

II - MATERIEL ET METHODE.

I - Matériel

2 - Traitement

A - Produits utilisés

1) Hormone de croissance humaine.

2) Anabolisants de synthèse.

B - Modalités thérapeutiques

3 - Analyse de la croissance.

III - RESULTATS

A - Pour l'hormone de croissance humaine

B - Pour les anabolisants de synthèse

A) Résultats favorables

B) Résultats défavorables.

C - Comparaison des résultats entre les deux traitements.

D - Les faits suivants ont ensuite été examinés :

1) Effets de ce traitement sur l'âge osseux

a) sous hormone de croissance humaine

b) sous anabolisants.

c) pour les cinq enfants qui ont reçu les deux traitements.

2) Diminution de l'effet thérapeutique sur la croissance au cours du traitement.

- a) sous hormone de croissance humaine ;
- b) sous anabolisants.

IV - DISCUSSION

I - Traitement par l'hormone de croissance humaine

A - Confrontation des résultats avec ceux des autres auteurs.

B - Facteurs ayant pu influencer nos résultats.

- 1) qualité de l'hormone de croissance
- 2) posologie
- 3) diminution de l'effet thérapeutique,
- 4) traitement cortisonique associé,
- 5) l'âge de l'enfant au début du traitement.

2 - Traitement par les anabolisants de synthèse

A) Résultats

B) Facteurs pouvant influencer nos résultats.

- 1) Posologie
- 2) traitements associés
- 3) diminution de l'effet thérapeutique.

3 - Traitements successifs par hormone de croissance humaine et anabolisants de synthèse chez un même enfant.

4 - Rôle joué par l'existence d'une tumeur cérébrale dans la réponse au traitement.

I N T R O D U C T I O N

Le retard de croissance staturale est le symptôme principal des insuffisances hypothalamo-hypophysaires chez l'enfant.

Son traitement comporte essentiellement l'utilisation de deux types d'hormones :

1 - L'hormone de croissance d'origine humaine dont la disponibilité est encore très limitée.

2 - Les stéroïdes dits "anabolisants de synthèse" à faible action vitalisante.

Ce travail a pour but de comparer les résultats obtenus chez 20 enfants traités par l'hormone de croissance humaine ou les anabolisants de synthèse ou la succession des deux.

Il a été tenu compte dans l'analyse des résultats :

- de la durée des traitements,
- de la posologie de ces hormones avec leurs variations au cours du traitement,
- des thérapeutiques associées éventuelles (extrait thyroïdien, hydrocortisone, avec leurs variations de posologie),
- des étiologies de ces insuffisances hypothalamo-hypophysaires (idiopathiques ou tumorales).

Deux faits ont été ensuite étudiés :

- la recherche d'un épuisement de l'effet de ces traitements sur la croissance.
- L'effet sur la maturation osseuse, compte tenu dans quelques cas d'un début de puberté spontané.

MATERIEL ET METHODES

MATERIEL

Sur 42 dossiers nous n'avons pu en retenir que 20 :

- dont la courbe de croissance avant et pendant le traitement soit suffisamment documentée ;
- dont la durée globale de traitement soit égale ou supérieure à 8 mois.

Ces 20 malades se répartissent ainsi :

- 17 insuffisances hypothalamo-hypophysaires idiopathiques :
 - 8 filles
 - 9 garçons
- 3 insuffisances hypothalamo-hypophysaires secondaires à des crânio-pharyngiomes.
 - 3 filles.

Leurs âges chronologiques se situent entre 11 ans 7/12 et 23 ans 4/12, sauf les deux très jeunes âges de 2 ans 9/12 et 5 ans 3/12.

Dans les antécédents des insuffisances hypothalamo-hypophysaires idiopathiques on retrouve dans 6 cas un traumatisme obstétrical ou une réanimation post-natale.

L'atteinte des différentes fonctions hypophysaires a été établie sur les critères suivants :

I - Insuffisance somatotrophique : elle est probable lorsque :

- le retard statural est croissant avec l'âge, dépasse - 3 D.S. et s'accompagne d'un retard de la maturation osseuse égal ou supérieur.

- Le traitement thyroïdien, en cas d'insuffisance thyroé-trope ne détermine pas un rattrapage rapide et durable du retard statural.

- Les caractères morphologiques : traits fins, petit men-ton, peau fine, adiposité à prédominance abdominale ne peuvent être qu'un élément d'orientation.

Une étude des concentrations plasmatiques en hormone de croissance par la méthode radio immunologique, la réponse méta-bolique (bilan azoté positif) à l'injection d'hormone de crois-sance humaine n'ont pu être pratiqués pour ce groupe de cas. Ce travail est en cours.

2 - Les autres déficits stimuliniques associés.

Dans 18 cas au moins, un déficit était associé.

- a - Déficit thyroé-trope défini par un iode protéique hor-monal inférieur à 3,1 g. % ml. de plasma.

- b - Déficit corticotrope avec réponse nulle ou insuffi-sante à la métopirone, opsiurie et diminution de la sécrétion du cortisol.

Dans 2 cas le diagnostic d'insuffisance somatotrophique probable a été retenu en raison d'un contexte particulier asso-cié au retard statural et osseux :

- CAM... : crâniopharyngiome opéré,

- REM... : calcification intra-sellaire isolée.

- c - Le déficit gonadotrophique n'a pu être évalué que chez les enfants dont l'âge osseux est compatible avec un déclen-chement de la puberté. Il existe chez deux filles dont les âges osseux sont 12 et 15 ans. La fonction gonadotrophique est exis-tante chez 7 enfants (6 garçons - 1 fille) qui ont présenté un début de puberté spontané sous traitement. Les critères en sont :

- Cliniques :
 - développement mammaire chez la fille ;
 - augmentation de volume du testicule chez le garçon.
- Biologique :
 - présence de gonadostimulines dans les urines à un taux supérieur à 3 unités souris.

LES TRAITEMENTS

A - PRODUITS UTILISES

I - L'hormone de croissance humaine extraite selon la méthode de Raben titrée à 1 mg. par unité internationale a été administrée à la dose moyenne de 6 unités par semaine selon différents modes.

3 injections de 2 mg. par semaine

2 injections de 4 mg. par semaine

12 injections de 2 mg. 12 jours par mois

ou 12 injections de 6 mg. 12 jours tous les 3 mois.

La durée totale du traitement a varié selon les sujets de 13 à 37 mois.

2 - Les anabolisants de synthèse qui ont été prescrits sont de deux types :

- l'oxandrolone ou hydroxy-17 méthyl-17 oxa-2 androstane 3

- la norethandrolone ou hydroxy-17 éthyl-17, nor-19 androstène-4 one-3.

Les doses choisies ont été déterminées d'après une étude préliminaire chez l'enfant normal entre 5 et 10 ans : ce sont celles qui ne provoquent pas de signes de virilisation (apparition de poils, augmentation du clitoris ou de la verge) et qui n'entraînent pas d'accélération de la maturation osseuse. Cette étude a été faite sur une durée de 12 à 18 mois et impliquait donc une certaine prudence dans les conclusions.

a - L'oxandrolone a été prescrite à la dose de 0,10 mg./Kg./jour avec des écarts compris entre 0,04 et 0,17 mg./kg./jour.

b - La norethandrolone l'a été à la dose de 0,25 mg./Kg./jour avec des écarts compris entre 0,14 et 0,27 mg./Kg./jour, (Sauf 2 enfants : MER... : 0,85 et LE. N... : 0,50 mg./Kg./jour). Ces doses n'ont pas été très régulièrement ajustées à l'évolution staturo-pondérale (voir discussion des résultats).

B - MODALITES THERAPEUTIQUES

8 enfants ont été traités par l'hormone de croissance humaine.

17 enfants par les anabolisants de synthèse dont 5 avaient reçu auparavant de l'hormone de croissance humaine.

- 10 enfants ont été traités par l'oxandrolone :
- 6 enfants par la norethandrolone ;
- 1 enfant par les deux consécutivement.

L'adjonction d'extrait thyroïdien et d'hydrocortisone (ou cortisone) a été déterminée par l'éventualité de déficits thyroïdienne et corticotrope.

Ainsi les enfants ont reçu conjointement de l'extrait thyroïdien à des doses variant de 2 à 12,5 cg./j. sauf les 2 insuffisances en hormone somatotrope isolée ainsi que trois des enfants traités par l'hormone de croissance humaine.

L'hydrocortisone prescrite à la dose de 5 à 10 mg./j. (sauf DEM... où les doses ont atteint 35 mg./j. voir résultats) a été associée à l'extrait thyroïdien dans 6 des cas traités par l'hormone de croissance humaine et dans 8 des cas traités par les anabolisants.

La Testostérone à petites doses a été ajoutée dans 3 cas au cours du traitement par l'hormone de croissance.

ANALYSE DE LA CROISSANCE

Les méthodes et valeurs de référence ont été exposées dans le rapport de Sempé et coll. au XXe Congrès des Pédiâtres de langue française (26).

Pour chaque enfant une courbe individuelle de croissance staturale, en fonction de l'âge chronologique, a été établie.

Les tailles ont été exprimées en valeur absolue ou en écarts (déviations standards) par rapport à la moyenne normale pour l'âge chronologique considéré.

Les vitesses de croissance ont été évaluées à partir de ces courbes et représentent des vitesses moyennes pour des intervalles de 6 mois.

Les enfants ont d'ailleurs été vus avec une assez grande régularité tous les 6 mois.

La maturation osseuse a été mesurée par la méthode du double aveugle d'après l'Atlas de Greulich et Pyle avec des radiographies de main et poignet gauches.

Les âges osseux ont été comparés aux âges réels, ce qui est exprimé par le rapport :

$$\frac{\text{âge osseux}}{\text{âge réel}} \quad \frac{(AO)}{(AR)}$$

mettant en évidence les avances relatives de maturation osseuse. Dans quelques cas, il nous a paru intéressant d'évaluer les variations de la croissance staturale en prenant pour référence, non pas l'âge réel, mais l'âge osseux, ce qui permet une comparaison plus valable des résultats. Ceci nous a paru très important lorsque l'âge chronologique était très supérieur à 12 ans.

Tableau I

ETUDE DE LA CROISSANCE DE 8 CAS D'INSUFFISANCES HYPOTHALAMO-

HYPOPHYSAIRE SOUS HORMONE DE CROISSANCE HUMAINE

						ETUDE DE LA CROISSANCE					
						Avant traitement			pendant traitement		
NOMS	Sexe	Deficit des autres stimulines	Age de début du traitement	Taille avant Tt. Cm	Durée du traitement	A O	$\frac{AO}{AR}$	vitesse cm/6m	A O	$\frac{AO}{AR}$	vitesse cm./6 m.
CHA. S.	♀	TSH ACTH	2 9/12	78	2 10/12	1 4/12	0,50	3	2 9/12	0,59	2,8
BRI. P.	♂	.ACTH	11 11/12	121	1 1/12			1,3			2,3
BAR. M.	♀	ACTH	13 7/12	112	1 3/12	10	0,71	0,9	10 6/12	0,69	2, 3
AUF. S.	♀	TSH	15 2/12	116,5	3 1/12	8 10/12	0,58	1,3	11	0,57	2,4
VER. G.	♂	TSH ACTH	15 10/12	114	1 6/12	6 2/12	0,41	0,8	10	0,56	2,4
GER. J.	♂	TSH ACTH	18 2/12	137	1 10/12	13	0,76	0,8	14	0,68	1
GEH. J.	♂	TSH ACTH	19 10/12	139,5	1 7/12	13	0,66	0,2	15	0,65	1,3
QUI. S.	♀	TSH ACTH	20 5/12	132	2 5/12	12 3/12	0,60	0,8	13	0,57	1,5

CROISSANCE SOMATIQUE DES FILLES DE LA NAISSANCE A 19 ANS

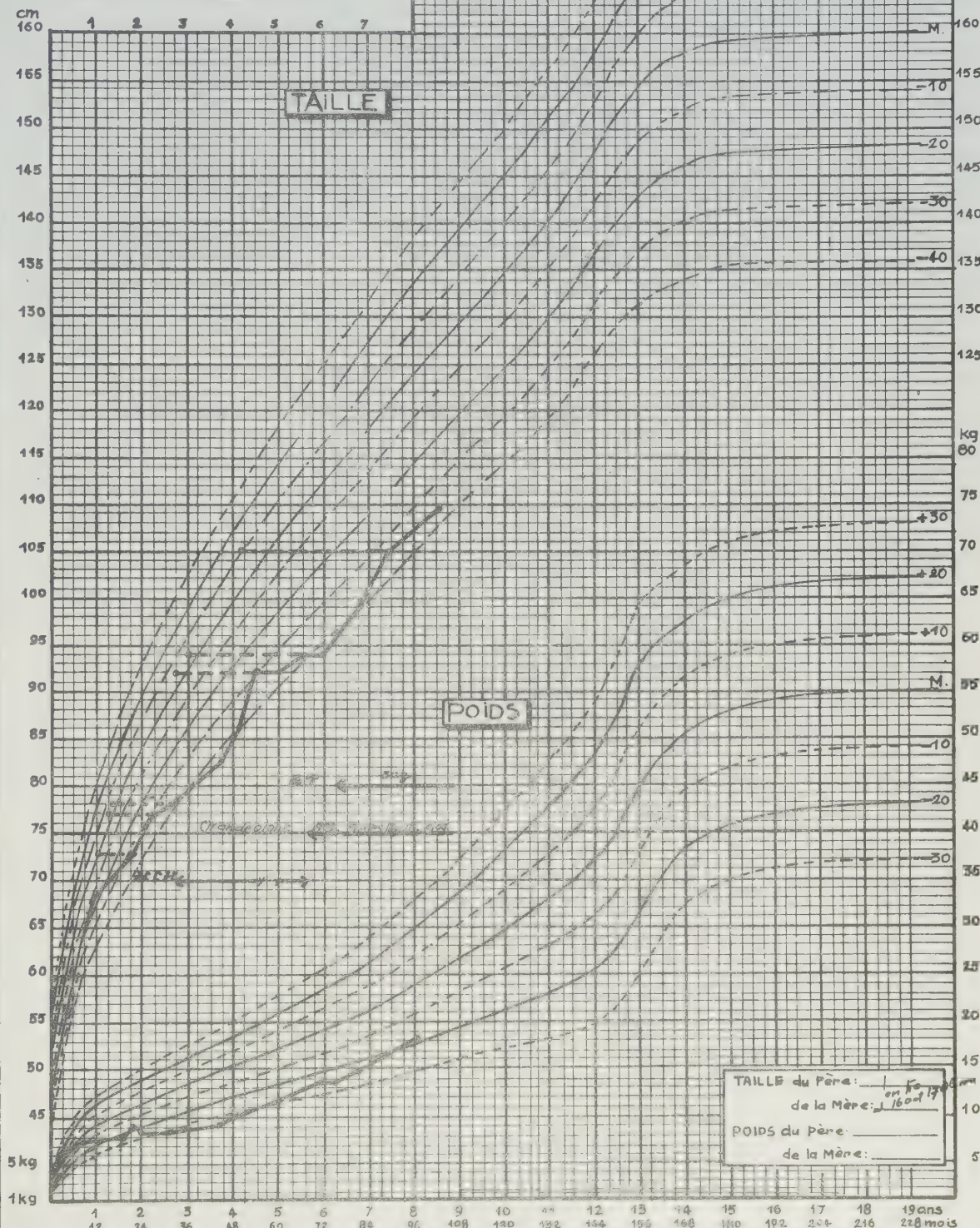
De la Naissance (ou 1 mois) à 11 ans révolus d'après les données du C.E.C.D.E. Paris. Dr. M. SEMPÉ et G. PÉDRON
de 11 ans à 19 ans adapté selon les courbes préparées par J.M. TANNER et R.M. WHITEHOUSE (d'après les percentiles)

NOM: CHA.S.

Prénom: _____ Sexe: ♀

Date de Naissance: 1.3.04.5.9.

N° du Dossier: _____



R E S U L T A T S

I - Pour l'hormone de croissance humaine (Tableau I)

I - Chez 7 enfants âgés de 13 ans 7/12 à 19 ans 10/12 la vitesse de croissance a été accélérée.

a - BRI... - BAR... - AUF... - VER... où l'âge osseux est situé entre 6 et 10 ans, la vitesse de croissance qui était aux environs de 1 cm./6 mois, antérieurement au traitement, atteint 2,3 et 2,4 cm./6 mois.

b - Dans les 3 autres cas (GER... - GEH... - QUI...) où l'âge osseux est situé entre 12 et 13 ans, la vitesse de croissance qui était inférieure à 1 cm./6 mois (0,2 à 0,8 cm.) devient égale ou supérieure à 1 cm./6 mois (1 cm. - 1,3 - 1,5).

2 - Chez CHA... la vitesse de croissance diminue en valeur absolue puisqu'elle passe de 3 cm./6 mois à 2,8 cm. au cours d'un traitement de 34 mois. Mais si l'on se réfère à la vitesse moyenne d'accroissement en taille de l'enfant normal (Sempé, communication personnelle non publiée) entre l'âge de 2 ans 9/12 et 5 ans 7/12, celle-ci passe de 4 cm. $\pm$ 1,1 à 3 cm. $\pm$ 0,8 par semestre. La vitesse de croissance sous traitement de cette enfant a donc été parallèle à celle de l'enfant normal, mais sans rattrapage. (Courbe n° I).

TRAITEMENT					ETUDE DE LA CHOISSANCE								
					Avant Traitement		Pendant Traitement						
Noms	sexe	Déficit des stimulines	Age au début du tt.	Taille au début du tt. cm	Type d'anabolisants	Doses mg/kg/j	Durée totale	AO	AO $\frac{AO}{AR}$	vitesse cm/6m	AO	AO $\frac{AO}{AR}$	vitesse cm/6m
CHE. P.	♂	TSH ACTH	5 3/12	91	N	0,16-0,24	2 8/12	2 6/12	0,50	3	6	0,75	3,5
CHA. S.	♀	TSH ACTH	5 7/12	94	0	0,10	3	2 9/12	0,59	3	4 2/12	0,55	2,7
Le C. J.	♂	TSH ACTH	11 7/12	119	N	0,23-0,26	1 3/12	6	0,51	1			2,4
CAU. JP.	♂	TSH	11 11/12	118,5	0	0,17-0,13	2 7/12	8	0,64	1,6	11	0,77	3,4
CAM. M.	♀		12 8/12	120	0	0,10	2 6/12	9 6/12	0,76	1,2	11	0,76	1
BLA. P.	♂	TSH ACTH	12 9/12	131,5	0	0,09-0,16	3 1/12	8	0,62	1,8	11 6/12	0,76	3,4
REN. P.	♂		13 2/12	132,5	0	0,04	8/12	9	0,72	1,6	10 6/12	0,74	2,2
RIP. F.	♂	TSH ACTH	13 9/12	130,5	0	0,10	1 8/12			1,8			2,3
HEL. M.	♀	TSH ACTH	15 2/12	109	0	0,08	8/12	9	0,61	0,8	9	0,58	3,8
COS. H.	♂	TSH ACTH	15 7/12	130	N	0,22-0,24	2 11/12	9	0,60	1,1	12 6/12	0,67	3,9
LEN. N.	♀	TSH ACTH	15 8/12	117,5	N	0,50-0,20	2 3 1/12	8 9/12	0,57	1	10 6/12	0,61	2
DEM. P.	♀	TSH ACTH	16 3/12	132,5	0	0,10	7/12	10	0,65	1,2			0,8
MER. J. G.	♂	TSH ACTH	17 8/12	137	N	0,85 - 0,27	2 4/12	9	0,50	1,2	12 6/12	0,66	2,1
AUF. S.	♀	TSH	19 4/12	132	0	0,05	1 6/12	11	0,57	1,3	12	0,60	2,8
GER. J.	♂	TSH ACTH	20 4/12	140,5	N 0	0,15-0,46 0,10-0,17	2 4/12	14	0,68	0,8	14 9/12	0,65	1,3
GER. J.	♂	TSH ACTH	22 7/12	145	0	0,09	6/12	15	0,65	0,2	15	0,65	1
QUI. J.	♀	TSH ACTH	23 4/12	139	N	0,23	10/12	13	0,57	0,8			3,3

Les 3 enfants soulignés sont les 3 insuffisances hypothalamo-hypophysaires secondaires à des craniopharyngiomes.

II - Pour les anabolisants de synthèse (Tableau II) 15 résultats sont favorables, 2 sont des échecs.

A - RESULTATS FAVORABLES.

Ils sont identiques avec l'oxandrolone et la norethandrolone.

a - Les 13 cas âgés de 11 ans 7/12 à 23 ans 4/12 se répartissent en 3 groupes.

I - GAU... - BLA... - HEL... - COS... - QUI... - ont un âge osseux, au début du traitement compris entre 9 et 10 ans.

Leur vitesse de croissance antérieure au traitement qui avoisinait 1 cm./6 mois (1,6 - 1,8 - 0,8 - 1,1 - 0,8) atteint sous traitement 3,4 à 3,9 cm./6 mois ; cette vitesse est donc supérieure à celle de l'enfant normal entre 9 et 10 ans d'âge réel, soit : 2,9 à 2,6 cm./6 mois $\pm$ 0,6.

Tous ces enfants ont reçu des doses moyennes d'anabolisants.

2 - LE.C... - REM... - RIP... - LEN... - AUF... - MER... - : Leur vitesse de croissance antérieure au traitement qui avoisinait également 1 cm./6 mois (1 - 1,6 - 1,8 - 1 - 1,3 - 1,2) n'atteint, sous traitement, qu'une valeur comprise entre 2 et 2,8 cm./6 mois (2,4 - 2,2 - 2,3 - 2 - 2,8 - 2,1).

Leur âge osseux se situe entre 9 et 11 ans ; donc leur vitesse de croissance avoisine celle de l'enfant normal entre 9 et 11 ans d'âge réel, soit : 2,7 à 2,5 cm./6 mois $\pm$ 0,6.

Dans ce groupe, REM... et AUF... ont reçu des doses d'oxandrolone réduites de moitié ; MER... et LEN... des doses de norethandrolone irrégulièrement élevées au cours du traitement (0,85 et 0,50 mg./Kg./j.).

3 - GER... et GEH...

Leur vitesse de croissance, avant traitement était inférieure à 1 cm./6 mois. (0,8 - 0,2) puis a atteint, sous traitement, 1 cm./6 mois (1,3-1).

CROISSANCE SOMATIQUE DES GARÇONS
 DE LA NAISSANCE A 19 ANS
 de la Naissance (ou 1 mois) à 11 ans révolus d'après les
 données du C.E.C.D.E. Paris De M. SEMPÉ et G. PÉDRON
 De 11 ans à 19 ans adapté selon les courbes préparées
 par J.M. TANNER et R.H. WHITEHOUSE (d'après les percentiles)

NOM CHE. P.

Prénom

Sexe: ♂

Date de Naissance: 9.12.59.

N° du Dossier

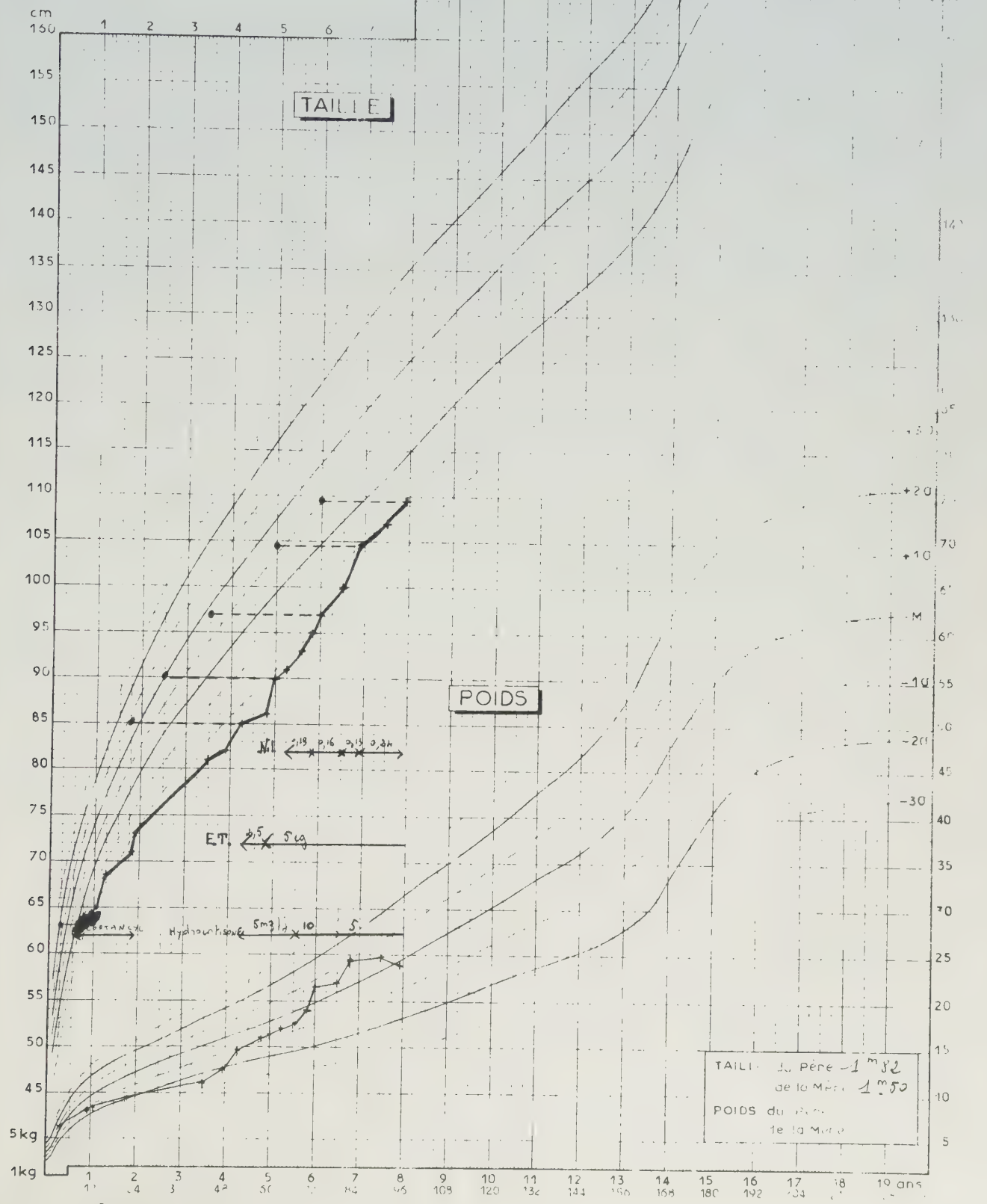


Tableau III

COMPARAISON DE LA CROISSANCE SOUS HORMONE DE CROISSANCE
HUMAINE ET SOUS ANABOLISANTS

	Avant traitement			Sous H.C.H.			Sous anabolisants		
	Vitesse cm/6m.	AO. — AR	AO — AR	Vitesse cm/6m	AO. — AR	AO — AR	Vitesse cm/6m	AO — AR	AO — AR
CHA. S. ♀	3	1 ⁴ / ₁₂	0,50	2,8	2 ⁹ / ₁₂	0,59	2,7	4 ² / ₁₂	0,55
AUF. S. ♀	1,3	8 ¹⁰ / ₁₂	0,58	2,4	11	0,57	2,8	12	0,60
GER. J. ♂	0,8	13	0,76	1	14	0,68	1,3	14 ⁹ / ₁₂	0,65
GEH. J. ♂	0,2	13	0,66	1	15	0,65	1	15	0,65
QUI. S. ♀	0,8	12 ³ / ₁₂	0,60	1,5	13	0, 57	3,3		

Leur âge osseux est très avancé : I4 et I5 ans et ils ont débuté une puberté spontanée lors des premiers mois de leur traitement.

b - Chez les 2 jeunes enfants, âgés de 5 ans 3/I2 et 5 ans 7/I2, la vitesse de croissance antérieure au traitement égale à 3 cm./6 m. est passée à 3,5 et 2,8 cm./6 mois au cours d'un traitement de 32 mois pour l'un et 36 mois pour le second. La vitesse d'accroissement de taille de l'enfant normal au cours de ces trois ans varie de 3,2 à 2,9 cm./6 mois $\pm$ 0,8 : donc le premier enfant CHE... a une vitesse de croissance accélérée par rapport à celle de l'enfant normal, tandis que la seconde, CHA... a une vitesse de croissance qui lui est parallèle.

B - LES DEUX RESULTATS DEFAVORABLES

sont deux insuffisances hypothalamo-hypophysaires secondaires à des crâniopharyngiomes traités par l'oxandrolone à la dose de 0,10 mg./Kg./j.

CAM... : qui a présenté une augmentation des calcifications intra-crâniennes en même temps qu'un début de puberté spontanée. Elle ne recevait aucun traitement adjuvant.

DEM... : a dû recevoir en même temps que l'exandrolone 7,5 cg./jour d'extrait thyroïdien et surtout une dose d'hydrocortisone variant entre 25 et 30 mg./jour, en raison d'une hypertension intra-crânienne, liée à un déficit corticotrophique sévère.

III - COMPARAISON DES RESULTATS ENTRE LES DEUX TRAITEMENTS.

5 enfants ont reçu successivement de l'hormone de croissance et des anabolisants.

I - Quatre enfants dont l'âge osseux est situé entre 8 ans I0/I2 et I3 ans avant les deux traitements ont présenté, sous anabolisants, une vitesse de croissance égale ou supérieure obtenue sous hormone de croissance humaine.

a - GER?... et GEH..., dont l'âge osseux est de 13 ans et qui ont présenté un début de puberté spontanée sous le deuxième traitement, ont eu une vitesse faible et égale sous les deux traitements.

1 cm./6 mois - 1 cm./6 mois sous hormone de croissance^{ce}
1,3 cm./6 mois - 1 cm./6 mois sous anabolisants.

b - AUF... et QUI..., dont les âges osseux sont de 8 ans 10/12 avant le traitement et qui n'ont jamais présenté de début de puberté, ont des vitesses de croissance supérieures sous anabolisants surtout QUI...

2,4 - 2,8 cm./6 mois sous hormone de croissance,
1,5 - 3,3 cm./6 mois sous anabolisants.

2 - CHA... dont l'âge osseux était de 1 an 4/12 avant tout traitement, a une vitesse de croissance identique sous hormone de croissance humaine et sous anabolisants (2,8 et 2,7 cm./6 mois) alors que la vitesse de croissance est régulièrement décroissante entre 3 et 8 ans chez l'enfant normal.

D'ailleurs, si on étudie la courbe de vitesse de croissance au début et à la fin de chacun des traitements (courbe I) :

- pour l'hormone de croissance humaine elle se situe à - 4 DS. au début pour atteindre - 4 DS. après 34 mois de traitement,

- pour les anabolisants elle part de - 4 DS. et atteint au bout de 36 mois de traitement - 3,5 DS.

IV - LES FAITS SUIVANTS ONT ENSUITE ETE EXAMINES

I - Effets de ces traitements sur l'âge osseux

a - Sous hormone de croissance l'âge osseux évolue parallèlement à la vitesse de croissance (3).

Dans 6 cas le rapport $\frac{A}{A} \frac{O}{R}$ reste identique avant et après traitement, même quand les enfants ont reçu de petites doses de testostérone (BAR... - AUF... - GEH...).

Seul VER... a un âge osseux qui avance de 3 ans 8/I2 pour une durée de traitement de 18 mois, comme en témoigne le rapport $\frac{A}{A R} \frac{O}{R}$, qui passe de 0,41 à 0,56. Mais il faut également remarquer que c'est le seul enfant de nos 20 cas qui présentait, avant traitement, un rapport $\frac{A}{A R} \frac{O}{R}$ si bas avec un âge osseux si retardé par rapport à l'âge réel, avec une taille à - 9 DS.

b - Sous anabolisants :

Dans 13 cas on ne note pas d'accélération de la maturation osseuse. Dans 4 cas elle existe (voir tableau II).

I - MER... âgé de 17 ans 8/I2 avant traitement et dont l'âge osseux était de 9 ans, avec un apport $\frac{A}{A R} \frac{O}{R}$ de 0,66.

Il a reçu un traitement discontinu de Norethandrolone à la dose de 0,85 mg./Kg./j. pendant le 1er semestre et de 0,52 mg./Kg./j. pendant les 3e et 4e semestre.

2 - BLA... et CAU... ont reçu des doses d'exandrolone les plus élevées (entre 0,12 et 0,17 mg./Kg./j.).

3 - CHE... a reçu des doses moyennes de Norethandrolone (0,16 à 0,25 mg./Kg./j.).

c - Pour les 5 enfants qui ont reçu les deux traitements successivement (tableau III) si on considère seulement les rapports $\frac{A}{A R} \frac{O}{R}$ on voit mieux le parallélisme d'action des deux traitements sur l'âge osseux, ce rapport ne variant pas dans aucun des cas.

2 - Diminution de l'effet thérapeutique sur la croissance au cours du traitement.

Il existe une différence nette entre hormone de croissance et anabolisants de synthèse.

Pour cette étude, tous les cas où l'âge osseux est supérieur à 6 ans (dans 18 cas sur 20), c'est-à-dire où le rythme de croissance comparé à celui de l'enfant normal pour le même âge, varie peu, ont été groupés suivant le sexe et le traitement sur des courbes.

ETUDE DE LA VITESSE DE CROISSANCE PAR SEMESTRE SOTS HORMONE DE CROISSANCE

HUMAINE

	1e semestre			2e semestre			3e semestre			4ème semestre			5ème semestre			6ème semestre		
	gain taille cm/6 m.	Tt. ass. nom	dose	gain taille cm/6 m.	Tt. ass. nom	dose	gain T. cm/6 m.	Tt. ass. nom	dose	gain T. cm/6 mois	Tt. ass. nom	dose	gain T. cm/6 m.	Tt. ass. nom	dose	gain T. cm/6 m.	Tt. ass. nom	dose
.S.	2,3	0		2,4	0		6,3	0		3,2	0		1,5 §	0				
.P.	2,3	0		2,3														
.M.	2,8	ET H T	6 10 250	2,2 §	ET H	6 10	1,8 §	ET H	6 5									
.S.	2,3	0		2,2	0		1	0		3,8	ET T	6 300	2,7 ●	ET T	10 100	1,8	ET	10
.G.	3	0		2	0		2	0										
.J.	1,9	0		1,4	ET H	6 10	0,5 §	ET	6	0	ET	6						
.J.	2	0		1	0		0,9	ET H T	6 10 600									
.S.	3	0		1,3	0		0,4 ●	ET H	5 1,5	1,3 ●	ET H	5 1,5	1,5	ET	5			

: Traitement discontinu

ET = Extrait Thyroïdien og./j.

: Traitement arrêté pendant le semestre

H = Hydrocortisone mg./j.

T = Testostérone - dose totale du semestre mg.g

I.B. = Il n'est apparu dans aucun des cas de puberté spontanée sous traitement.

5 cm / 6 m

STRATÉMENT

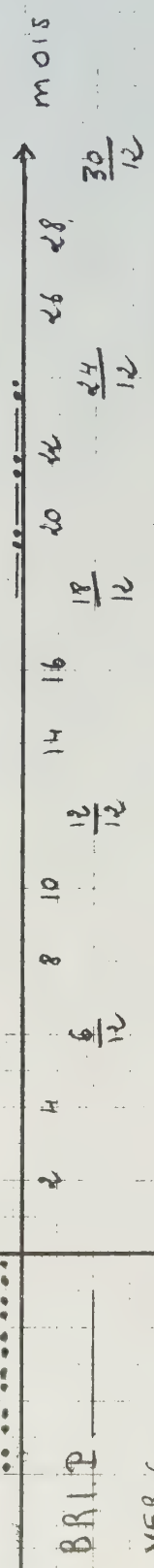
1 COURBE 3

ETUDE de la VITESSE de

CROISSANCE des GARÇONS sous

HORMONE de CROISSANCE HUMAINE

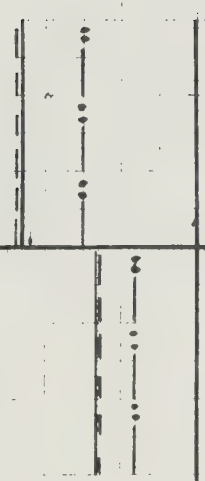
5 cm / 6 m



Cour

5 cm / 6 m

4
3
2
1
0

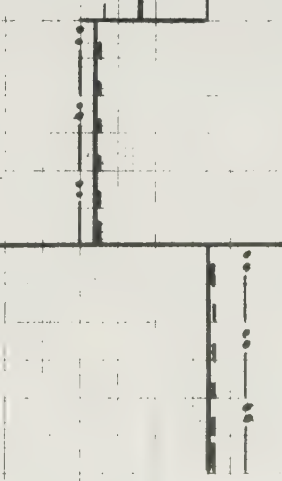


ETUDE de la VITESSE de

CROISSANCE des FILLES sous

5 cm / 6 mois

4
3
2
1
0



HORMONE de CROISSANCE HUMAINE

BAR. M. —
AUF. S. —
Oul. S. —

mois

4 6 8 10 12 14 16 18 20 24 26 28 30 32 34 36

12 12 12 12 12 12 12 12 12 12 12 12 12 12 12

COURBE n° 4

Nous avons comparé :

- la vitesse de croissance avant traitement à la moyenne des vitesses de croissance sous traitement (cm./6 m.).

- La vitesse de croissance avant traitement à la vitesse de croissance sous traitement par tranches de 6 mois, pour mettre en évidence les variations de l'effet de la thérapeutique.

a - Sous hormone de croissance (tableau IV)

Pour les garçons (Courbe 3).

- Il n'y a pas de diminution notable de la vitesse de croissance dans deux cas :

BRI... : après 12 mois de traitement

VER... : après 18 mois de traitement.

Ni l'un ni l'autre n'ont reçu de traitement associé.

- Elle est nette dans deux cas :

GER... et GEH..., malgré l'adjonction en cours de traitement d'extrait thyroïdien et d'hydrocortisone, voire de 500 mg. de testostérone chez GEH...

2 - Pour les filles (courbe 4) :

On note une diminution de la vitesse de croissance dans les trois cas.

BAR... l'hormone de croissance a été prescrite de façon discontinue pendant les 2^e et 3^e semestres.

- Elle a reçu 250 mg. de testostérone pendant le 2^e semestre,

- l'hydrocortisone a été réduite de moitié pendant le 3^e semestre.

AUF... : sa courbe présente un rebond pendant le 4^e semestre lié à l'adjonction de la testostérone et de l'extrait thyroïdien, car, pendant les 4^e et 5^e semestres l'hormone de croissance a été arrêtée.

O
X
A
N
D
R
O
L
O
N
E

N
O
R
E
T
H
A
N
D
R
O
L
O
N
E

NOMS	1er semestre				2e semestre				3e semestre		
	Gain T. cm/6m	Dose anabol.	Trait. adjuvant	Puberté	Gain T. cm/6m	Dose anabol.	Trait. adjuvant.	Puberté	Gain T. cm/6m	Dose anabol.	Trait. adjuvant
CHA. S.	0,7	0,09	0	0	3,1	0,11	ET 3	0	4,2	0,11	ET 3
CAU. JP.	4	0,17 0,16	ET 7,5	0	2,6	0,16 0,15	ET 7	0	3,5	0,15 0,13	ET 7
BLA. P.	3,4	0,09	H 5 ET 7,5	0	2,6	0,09	H 10 ET 7,5	0	4	0,16	H 5 ET 7,5
REM. P.	2,2 (8 m.)	0,04	0	0							
RIP. F.	2,5	0,10	0		1,5	0,10	H 10 ET 10		2,5	0,10	H 5 ET 10
HEL. M.	3,8 (8 m.)	0,08	H 5 ET 5	0							
AUF. S.	4	0,05	ET 10	0	2	0,05	ET 10	0	2,5	0,05	ET 10
GEH. J.	1	0,08	H 5 ET 6	+							
CHE. P.	3,4	0,19 0,16	H 10 ET 5	0	4	0,16 0,13	H 10 ET 5	0	3,6	0,13	H 5 ET 5
Le C.J.	2	0,23	ET 2	0	2,0	0,23	ET 2	0	3,8	0,26	ET 5
COS. H.	5,6	0,22 0,18	ET 10	0	4,5	0,18 0,17	ET 10	0	3,6	0,17	ET 10
Le N.N.	4,5	0,50 0,47	H 10 ET 7,5	0	2	0	H 10 ET 7,5	0	1	0,22	H 10 ET 7,5
MER. JC.	3	0,85 \$	H 10	0	1,3	0,27 \$	ET 7,5	0	1,5	0,52 \$	H 10 ET 7,5
GER. J. \$	1,7	0,15	ET 8	+	1	0,46	ET 5	+	1,8	0,11	ET 7,5
QUL. S.	3,5	0,23	ET 5	0	3	0,23	ET 6	0			

\$: Traitement discontinu.

\$: GER... : pendant les 2 premiers semestres reçoit de la norethandrolone
s pendant les derniers semestres reçoit de l'oxandrolone.

ET : Extrait Thyroïdien cg/j
H : Hydrocortisone mg/j

4e semestre					5e semestre				6e semestre			
	Gain T. cm/6m	Dose anabol.	Trait. adjuvant	Puberté	Gain T. cm/6m	Dose anabol.	Trait. adjuvant	Puberté	Gain T. cm/6m	Dose anabol.	Trait. adjuvant	Puberté
0	3,5	0,11	ET 3	0	2	0,11 0,09	ET 3	0	2	0,11 0,09	ET 3	0
0	3,5	0,12	ET 7,5	0	3,5	0,12	ET 7,5	0				
+	3,5	0,14	H 5 ET 7,5	+	3,5	0,12	H 5 ET 7,5	+				
0												
0	3,8	0,24	H 5 ET 5	0	2,6	0,24	H 5 ET 5	0				
0												
+	3,4	0,15	ET 12,5	+	3,4	0,14	ET 12,5	+				
0	1	0,22	H 10 ET 7,5	0								
0	2,2	0,52 \$	H 10 ET 7,5	+	1,7	0,52 \$	H 10 ET 7,5	+				
-	0,2	0,17	ET 7,5	+								

ETUDE DE LA VITESSE DE CROISSANCE PAR SEMESTRE SOUS ANABOLISANTS.

3 cm / 6 mois

4
3
2
1
0

ETUDE de la VITESSE de

CROISSANCE des GARÇONS

SOUS OXANDROLONE

5 cm / 6 mois

4
3
2
1
0

→ mois

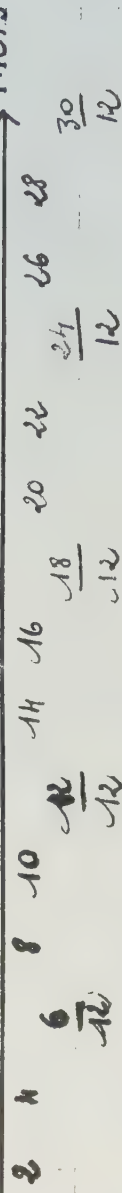
CAN. JP

BLA. P.

REN. P.

RIB. F.

CEH. J.



QUI... : le rebond présenté sur la courbe, bien que moins important que sur celle d'AUF..., est également lié à l'adjonction de testostérone et d'extrait thyroïdien à partir du 3e semestre, car l'hormone de croissance a été arrêtée pendant les 3e et 4e semestres.

3 - Pour CHA...

dont l'âge osseux au début du traitement était de I an 4/I2, on peut noter sur sa courbe de croissance (courbe I), un temps de latence de I2 mois, puis un pic d'accélération et enfin un épuisement de l'effet du traitement.

Donc dans 6 cas sur 8, la diminution de l'effet de la thérapeutique est certain.

b - Sous anabolisants (Tableau V) (nous n'y avons pas porté les cas. CAM... et DEM... déjà étudiés).

I - Sur les 5 garçons traités par l'oxandrolone ((courbe n° 5) il n'y a pas de diminution de l'effet du traitement.

Cependant il faut noter que :

GEH... et REM... n'ont été traités que 8 mois.

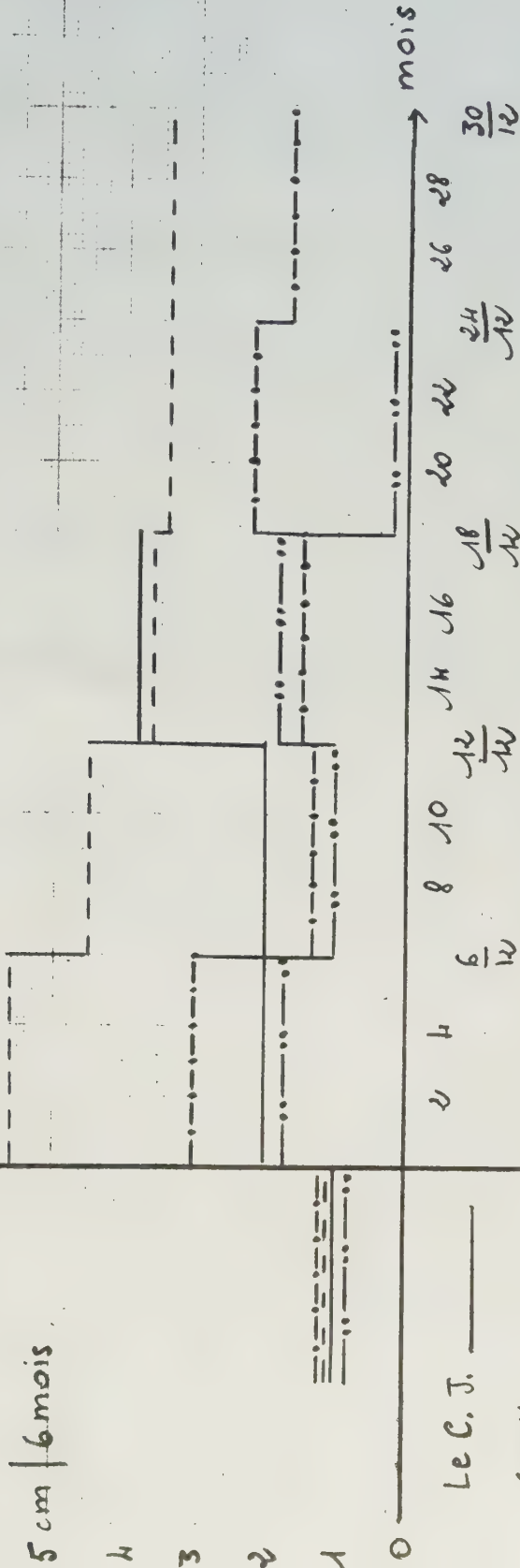
Pour les 3 autres :

- CAU... a une chute de la vitesse de croissance pendant le 2e semestre (2,6 contre 4 cm.) suivie d'une reprise à 3,5 cm., tout ceci sans modification des traitements adjuvants avec une dose d'oxandrolone régulièrement décroissante, car non réajustée à l'augmentation pondérale de l'enfant.

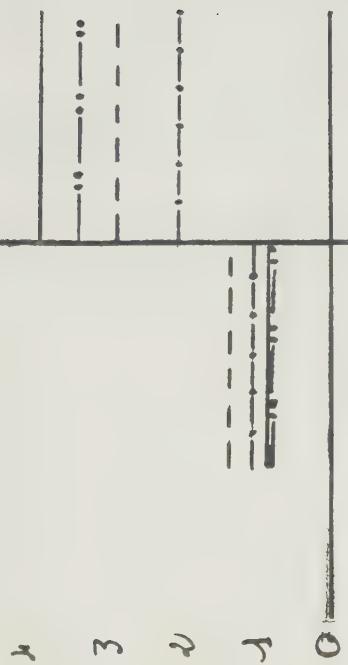
- BLA... présente également une chute lors du 2e semestre, mais la dose d'hydrocortisone a été doublée (10 au lieu de 5 mg./j.). Sa vitesse de croissance lors du 3e semestre dépasse celle du Ier semestre quand la dose d'hydrocortisone quotidienne est à nouveau réduite à 5 mg. ; en même temps la dose d'oxandrolone est augmentée de 0,09 à 0,16 mg./Kg./j.

CROISSANCE des GARÇONS

SOUS NORTHERN



5 cm | 6 mois



ETUDE de la VITESSE de

CROISSANCE des FILLES

SOUS ANABOLISANTS

5 cm | 6 mois



HEL.M.
(O)
AUES.
(O)
Le N. N.
(N)
Qui. S.
(N)

mois
2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24 26 28 30
12 12 12 12 12 12 12 12 12 12 12 12 12 12 12

- RIP... a présenté les mêmes variations dans son rythme de croissance, avec les mêmes modifications de dose de l'hydrocortisone associée, sans modification de la dose d'oxandrolone.

2 - Sur les 4 garçons traités par la norethandrolone (courbe 6) il y a un épuisement vrai chez GER..., où malgré l'augmentation de la dose de norethandrolone, puis son remplacement par l'oxandrolone elle-même augmentée, on atteint une vitesse nulle au 4^e semestre.

- Pour COS... la vitesse de croissance lentement dégressive peut être liée à un non réajustement de la posologie par rapport au poids (de 0,22 à 0,14 mg./Kg. sur 30 mois de traitement).

- Pour le C... l'augmentation de la vitesse de croissance lors du 3^e semestre est liée à l'augmentation de l'extrait thyroïdien (son P.B.I. était encore abaissé à 3,2 sous 2 cg. d'extrait thyroïdien).

- Pour MER... l'analyse de sa courbe est difficilement interprétable du fait de l'irrégularité de son traitement, mais elle ne montre pas globalement une diminution de sa vitesse de croissance.

3 - Sur les 4 filles traitées :

2 par l'oxandrolone

2 par la norethandrolone.

courbe 7.

- HEL... n'a qu'un traitement de 8 mois avec une vitesse de croissance égale pendant cette période.

- AUF... a une dose insuffisante pendant les 3 trimestres avec 0,05 mg./Kg./j. d'oxandrolone.

- LE N... a une vitesse de croissance satisfaisante pendant le 1^{er} semestre (4,5 cm./6 mois) mais une dose double de la dose utilisée habituellement (0,50 mg./Kg./j.). La chute de la vitesse de croissance à 0,9 cm. pendant le 2^e semestre est liée à

l'absence totale de thérapeutique. La dose de 0,22 mg./Kg./j. pendant les 3e et 4e semestres a été insuffisante pour accélérer la vitesse de croissance qui est retombée au rythme antérieur à toute thérapeutique.

- QUI... a une vitesse de croissance qui ne varie pas sous traitement pendant un an.

4 - Deux cas sont particuliers (Tableau V - Courbe I et 2).

Il s'agit des deux enfants CHA... et CHE... dont l'âge osseux était de 2 ans 9 I/I2 et 2 ans 6/I2 avant le traitement. Il est intéressant de se reporter à leurs courbes individuelles de croissance.

L'enfant CHA... a des rythmes de croissance qui sont successivement, par semestre, de 0,7 - 3,1 - 4,2 - 3,5 cm. pour tomber à 2 cm. pendant la troisième année de traitement (traitement non arrêté actuellement).

L'enfant CHE... a une évolution sinilaire passant de 3,4 - 4 - 3,6 - 3,8 cm./6 mois à 2,6 cm./6 mois pendant le dernier semestre. Il est donc possible qu'il y ait une diminution de l'effet du traitement au cours de la troisième année, ce que traduit une légère cassure des deux courbes de croissance.

En résumé :

le ralentissement noté parfois au cours du 2e semestre est donc lié à :

a - un défaut de réajustement des doses par rapport au poids dans 3 cas (CAU... - COS... - AUF...)

b - Une dose probablement trop élevée d'hydrocortisone, car à la diminution des doses il y a eu une reprise de la croissance dans deux cas (BLA... - RIP...).

c - Une irrégularité du traitement dans 1 cas (MER...), mais on ne note une diminution vraie de l'effet du traitement sur la croissance que dans un cas, GER... où la vitesse de croissance devient nulle au 4e semestre.

DISCUSSION

La discussion sera centrée sur :

- La confrontation de nos résultats avec ceux des principaux groupes français et étrangers, utilisant l'hormone de croissance humaine.

- La recherche des facteurs qui ont pu contribuer à diminuer les gains staturaux escomptés.

- Les résultats obtenus par les deux types de stéroïdes anabolisants de synthèse.

Cette étude rétrospective d'un matériel assez homogène, compte tenu de l'inégalité des résultats ; des variations dans la conduite thérapeutique, devrait servir de base de discussion pour établir un protocole d'investigations à long terme applicable à ce groupe de malades et peut-être même à d'autres retards staturaux.

En effet, le retard statural est le symptôme constant (18) dans les insuffisances hypothalamo-hypophysaires de l'enfant, qu'elles soient idiopathiques, isolées ou héréditaires, ou d'origine tumorale. C'est le plus souvent le signe d'alarme qui amène les parents de l'enfant à consulter. Mais il s'agit d'un retard de croissance sévère se constituant précocément, au cours des deux premières années de la vie dans les formes idiopathiques plus tard dans les formes tumorales, dépendant de la date de début de la tumeur, entraînant alors une cassure de la courbe de croissance staturale. Ce retard est lié :

Tableau VI				PUBLIEES	
REFERENCES	AGE DES ENFANTS		DOSES UTILISEES	VALEUR MOYENNE DE LA CROISSANCE	
	Avant 11 ans	Après 11 ans		Avant traitement cm/6 mois	Pendant traitement cm/6 mois
CANLORBE (2)	0	7	9 à 37,5 U I/sem	1,2	2,4
FRANCOIS (6)	8	14	6 à 21 mg/ sem		5,6
PRADER (16)	10	8	9 à 18 U I/ sem	1,4	2,6
SOYKA (28) : 25		2 5	6 à 12 mg/ sem	1,8	4,9
TANNER (31)	9	10	10 à 60 U I (sem) 24 en moyenne	1,7	4,2
TRYSTAD (33) 38	4	8	6 à 9 mg/ sem	1,1	3,3
WRIGHT (36) 30	7	5	7 à 18 mg/ sem	3,1	4,4

Les posologies ont été converties en unités internationales pour certaines publications qui mentionnaient les équivalences.

- a - A l'insuffisance somatotrope ;
- b - à l'insuffisance thyroïdienne, ou à la combinaison des deux.

Le traitement de ce retard statural pourra donc comporter :
de l'extrait thyroïdien
de l'hormone de croissance humaine
des stéroïdes anabolisants.

Notre étude s'étend sur 6 années (1961 - 1967). La disponibilité en H.C.H., les résultats insuffisants avec les doses utilisées nous ont conduits à réévaluer l'effet des anabolisants de synthèse faiblement virilisants.

I - TRAITEMENT PAR L'HORMONE DE CROISSANCE HUMAINE

A - Confrontation des résultats avec ceux des principales séries publiées à ce jour :

Canlorbe (2), François (6), Prader (16), Soyka (28), Tanner (31), Trysgtad (33), Wright (36).

Ils sont réunis dans le tableau VI.

La vitesse de croissance moyenne de nos enfants, avant et pendant traitement passant de 1,1 cm./6 mois à 2 cm./6 mois apparaît significative, mais modérée en la comparant à celle obtenue par les autres auteurs.

B - FACTEURS AYANT PU INFLUENCER NOS RESULTATS :

I - La qualité de l'hormone de croissance humaine. Nous avons utilisé l'hormone de croissance humaine préparée selon la technique de Raben (23).

- Elle a été régulièrement titrée par des méthodes biologiques ;

- son titrage a été vérifié par radio-immunologie (Dr. Rosselin) ;

- Son activité métabolique (rétention azotée en particulier, à été contrôlée.

Cinq parmi les auteurs cités ci-dessus utilisent également le même mode d'extraction de l'hormone. Mais cette méthode peut modifier la molécule protéique. C'est pourquoi Trygstad a utilisé la méthode de Roos (24) et Wright, les extractions de Wilhemi Elrick et Steelman (36) utilisant parfois deux hormones extraites différemment sur le même malade.

2 - La posologie

Les doses choisies par les différents auteurs sont assez voisines les unes des autres variant de 6 à 12 unités internationales (UI.) par semaine (3 fois par semaine 2 UI. quand le poids est inférieur à 20 Kg., 3 ou 4 UI. quand il est supérieur : Prader les calcule en fonction de la surface corporelle : de 4,5 à 9 UI./m² (selon les lots utilisés) 2 fois par semaine.

Les doses utilisées par Canlorbe sont parfois plus élevées car elles sont établies en mg., tandis que l'activité spécifique des lots variait de 1,2 à 2,5 UI./mg.

Seul Tanner a choisi délibérément des doses élevées d'emblée, la dose optimum pour lui étant de 24 UI./semaine.

Les doses initiales ont été souvent doublées au cours du traitement (Soyka - Tanner - Wright) pour maintenir ou augmenter la vitesse de croissance.

Dans notre série, les doses globales n'ont pas été modifiées au cours du traitement ; seule leur répartition a été changée sans modification de la vitesse de croissance.

3 - La diminution de l'effet thérapeutique et le développement d'anticorps anti-H.C.H.

La diminution de l'effet de l'hormone de croissance humaine a été signalée par tous les auteurs qui l'ont utilisée dans le traitement des insuffisances hypothalamo-hypophysaires, mais

au bout d'un temps variable. Des anticorps anti-H.C.H. ont été mis en évidence par des techniques variées (I - 3 - 5 - 10 - 15 - 21 - 36). Leur taux peut diminuer à l'arrêt du traitement, puis réapparaître rapidement lors de la reprise. Mais parfois leur présence était notée sans incidence apparente sur la croissance staturale et l'on a remarqué des épuisements sans anticorps apparents (20).

Pour nos 8 cas, nous ne pouvons analyser ces faits, car la recherche des anticorps n'a pas été effectuée.

4 - Le traitement cortisonique associé.

Henneman (10) et Soyka (28) insistent sur le ralentissement de la vitesse de croissance lorsque l'enfant reçoit de l'hydrocortisone en raison d'une insuffisance corticotrope.

Dans notre série seul BAR... en a reçu dès le 1er trimestre de traitement par l'hormone de croissance, sa vitesse de croissance est semblable sur 7 autres cas. L'hydrocortisone avec l'extrait thyroïdien a été ajoutée pendant les 2e et 3e semestres de traitement dans 3 autres cas ; aux doses utilisées (1,5 à 10 ng./j.) nous n'avons pas noté de modification significative du rythme de croissance qui puisse être rapporté à l'hydrocortisone.

5 - L'âge de l'enfant au début du traitement.

- La vitesse de croissance chez l'enfant normal varie avec l'âge réel et l'âge osseux (le rapport $\frac{A O}{A R}$ est voisin de 1)

- Dans l'analyse des retards de croissance on considère généralement que la vitesse de croissance et la taille doivent être interprétées en fonction de l'âge osseux, surtout si cet âge osseux est très en retard par rapport à l'âge réel, comme dans les insuffisances hypothalamo-hypophysaires. Cette méthode présente l'avantage de permettre la comparaison entre les différents cas, en atténuant la grande dispersion des âges réels.

Les âges osseux dans les séries publiées sont inférieurs à 8 ans dans :

Wright : 9 cas sur 12 :

Trygstad : 7 cas sur 12 :

Tanner : 11 cas sur 19 :

François : 11 cas sur 19.

Canlorbe, comme nous, a traité des enfants dont l'âge osseux était plus avancé.

Âge osseux inférieur à 8 ans dans 2 cas sur 7 de sa série, dans 2 cas sur 8 de notre série.

L'avance relative de l'âge osseux peut être provoquée par des traitements hormonaux intempestifs (oestrogènes - testostérone). Ainsi HEL... avait reçu, avant d'être vue dans le service, de l'androstanolone à la dose de 12,5 mg./j., pendant 17 mois.

GER..., GEH..., QUI... ont également reçu des hormones sexuelles.

Il est possible que l'effet de l'hormone de croissance soit d'autant plus net que l'enfant est plus jeune, en d'autres termes, que son potentiel de croissance est encore important.

II - TRAITEMENT PAR LES ANABOLISANTS DE SYNTHÈSE.

Nous avons vu que les modalités de traitement avaient été établies en fonction d'une étude préliminaire de l'effet virilisant à court terme chez l'enfant sans insuffisance hypothalamo-hypophysaire.

A - RESULTATS

Dans notre série la vitesse de croissance est nettement accélérée avec un âge osseux qui évolue parallèlement, comme le montrent dans l'ensemble les variations minimales du rapport $\frac{A}{A} \frac{O}{R}$

avant et pendant le traitement. L'évolution de l'âge osseux a dû être nettement moins défavorable que dans la série étudiée par Prader (18) qui note une augmentation très nette des rapports

$$\frac{A}{R} \cdot \frac{O}{R}$$

Les produits étaient différents ; il n'a pas été possible d'établir une équivalence.

B - LES FACTEURS POUVANT INFLUENCER CES RESULTATS

I - La posologie :

Les doses théoriques prévues à la mise en route de ce traitement étaient de :

0,10 mg./Kg./j. pour l'oxandrolone ;

0,25 mg./Kg./j. pour la norethandrolone.

a - Dans 4 cas, les enfants ont reçu des doses supérieures aux doses préalablement établies :

CAU... et BLA... ont reçu de 0,12 à 0,17 mg./Kg./j. d'oxandrolone.

Le N... a reçu 0,50 mg./Kg./j. de norethandrolone pendant le 1er semestre.

MER... : 0,85 mg./Kg./j. de norethandrolone le 1er semestre, puis 0,27, 0,52, 0,52, 0,52 les 4 semestres suivants.

- Les effets sur la croissance ont été les suivants :

- CAU... et BLA... ont présenté un rythme de rattrapage, leur vitesse de croissance en fonction de leur âge osseux étant supérieure à celle de l'enfant normal d'âge réel correspondant.

- Le N... a accéléré sa vitesse de croissance, mais sans rattrapage. L'étiologie de son insuffisance hypothalamo-hypophysaire (crânio-pharyngiome) intervient peut-être, comme nous le verrons plus loin.

- MER... a une vitesse de croissance, comme la précédente, accélérée, mais sans rattrapage. Le traitement a été prescrit de façon irrégulière avec des arrêts de 2 à 3 mois par semestre.

- Effets sur l'âge osseux :

Tous, sauf Le N... ont une avance de l'âge osseux comme en témoigne l'évolution du rapport $\frac{A}{R}$.

Il passe :

Pour CAU... de 0,64 à 0,77

BLA... de 0,62 à 0,76

MER... de 0,50 à 0,66

Le N... n'a pas d'avance de l'âge osseux : elle présente des poils pubiens isolés, sans hypertrophie clitoridienne.

P₁ au bout de 4 mois de traitement

P₂ au bout de 13 mois de traitement alors que la norethandrolone a été arrêtée pendant le 2e semestre.

Il n'y a aucun développement mammaire. Elle a une insuffisance corticotrope sévère, ce qui rend l'origine surrénalienne de cette pilosité sexuelle peu probable.

b - Dans deux cas les enfants ont reçu des doses très inférieures aux doses préalablement établies :

REM... : 0,04 mg./Kg./j. d'oxandrolone ;

AUF... : 0,05 mg./Kg./j. d'oxandrolone

soit des doses réduites de moitié.

Ils ont une vitesse de croissance peu accélérée :

REM... : 2,2 cm./6 mois contre 1,6

AUF... : 2,8 cm./6 mois contre 1,3

L'évolution de la maturation osseuse a été parallèle.

c - D'autres enfants ont reçu des doses d'anabolisants légèrement inférieures :

0,08 mg./Kg./j. pour l'oxandrolone ;

0,22 à 0,16 mg./Kg./j. pour la norethandrolone,

soit d'emblée :

- HEL... - QUI... ont présenté un rythme de rattrapage ;

- GEH... et GER... ont eu une faible accélération de la

croissance, mais leur âge osseux est très avancé (14 et 15 ans).

Dans ces 4 cas il n'y a pas eu d'accélération de la maturation osseuse, soit progressivement ; par non réajustement des doses au poids de l'enfant.

COS... : sa vitesse moyenne de croissance élevée de 3,9 cm./6 mois lui a permis un rythme de rattrapage, mais la diminution progressive de sa posologie par rapport au poids a entraîné une diminution progressive de sa vitesse de croissance pendant les 5 semestres de traitement (voir courbe 6). Son âge osseux a été accéléré :

le rapport $\frac{A}{A} \frac{O}{R}$ est passé de 0,60 à 0,67.

d - CHE... doit être considéré à part.

Avec des doses de norethandrolone initialement entre 0,19 et 0,13 mg./Kg./j. puis augmentées à 0,24 mg./Kg./j. pendant les 4^e et 5^e semestres, donc doses à la limite inférieure de la normale, il a présenté un rythme de rattrapage et une avance de l'âge osseux.

Le nombre de cas étudiés est trop faible pour déterminer la posologie optimum et comparer valablement les deux produits utilisés.

On peut cependant essayer de dégager des éléments qui méritent d'être vérifiés par un travail plus prolongé et plus systématique.

- Il y a un risque certain d'accélération de la maturation osseuse pour des doses d'oxandrolone supérieures à 0,12 mg./Kg./j. et de norethandrolone comprises entre 0,20 et 0,25 mg./Kg./jour.

- Lorsque la dose d'oxandrolone a été inférieure à 0,05 mg./Kg./j. il n'y a pas eu d'effet net du traitement.

- Les doses de norethandrolone, entre 0,15 et 0,20 mg./Kg./j. ont paru actives.

Il convient d'insister encore sur le caractère très préliminaire de ces résultats : il est possible qu'il faille aussi tenir compte de facteurs individuels dans la réponse à un anabolisant de synthèse.

Comme nous le verrons plus loin l'insuffisance en hormone somatotrope joue peut-être un rôle comme le suggère Prader (18).

2 - Les traitements associés

L'hydrocortisone semble freiner l'action des anabolisants comme elle semblait freiner celle de l'hormone de croissance humaine.

- Dans 2 cas : BLA... et RIP... la vitesse de croissance diminue quand la dose d'hydrocortisone est passée de 5 à 10 mg./j puis retourne à son rythme antérieur, ou le dépasse, quand l'hydrocortisone est abaissée à nouveau à 5 mg.

3 - La diminution de l'effet sur la croissance staturale

Il était intéressant de savoir s'il existait pour un stéroïde de synthèse un phénomène analogue à "l'épuisement" observé sous hormone de croissance humaine.

Chez GER... : la vitesse de croissance passe de 1,7 cm/6 mois à 1 - 1,8 - 0,2. C'est le seul cas où l'on puisse évoquer la possibilité d'un épuisement de l'effet des anabolisants, mais ceci doit être tempéré, car il a atteint alors l'âge osseux de 14 ans 9/12.

Quant aux enfants traités tôt (CHA... et CHE...) l'évolution seule pourrait confirmer cette hypothèse.

Nos documents ne permettent donc pas de rejeter l'éventualité d'une diminution de la réponse aux anabolisants lors d'un traitement prolongé chez des enfants dont l'âge osseux est inférieur à 8 ans.

En conclusion, cette série d'insuffisances hypothalamo-hypophysaires traitées par les anabolisants offre des résultats intéressants, mais nous ne pouvons nous permettre de conclure sur des points aussi importants que l'effet à longue distance sur l'âge osseux et le problème d'un épuisement de l'effet des anabolisants sur la croissance. Rien ne permet d'affirmer que le

pronostic statural final puisse être amélioré, le risque d'accélérer la maturation osseuse est certain, ce qui n'est jamais observé lorsque le traitement comporte exclusivement de l'hormone de croissance humaine.

III - Traitements successifs par l'hormone de croissance humaine et les anabolisants de synthèse chez un même enfant.

Cette étude est limitée à 5 cas, dont 4 : AUF... GER... QUI... GEH... ont, avant le traitement par l'hormone de croissance humaine un âge osseux entre 9 et 13 ans, qui sera de 12 à 15 ans sous anabolisants.

Malgré la différence d'âge osseux pour les deux périodes thérapeutiques on observe un gain statural égal ou supérieur sous anabolisants.

- Le cas de CHA... est plus intéressant : sa croissance a été la même sous les deux types de traitement. Pendant le semestre qui a suivi l'arrêt de l'hormone somatotrope la croissance a été nulle (ce que nous avons déjà observé dans d'autres cas). L'anabolisant de synthèse n'a pas évité cette "inhibition" temporaire de la croissance au décours d'une série d'injections d'hormone de croissance humaine.

IV - Rôle joué par l'existence d'un processus tumoral intra ou supra sellaire dans la réponse aux traitements.

I - Dans les séries d'insuffisances hypothalamo-hypophysaires traitées par l'hormone de croissance humaine que nous avons revues précédemment il existe un certain nombre de formes tumorales (crânio-pharyngiomes).

- Canlorbe : 2 cas dont 1 répond moins bien au traitement
- François : 3 cas dont 1 a une mauvaise réponse
I une réponse faible.

- Prader : 3 cas dont une mauvaise réponse,
- Tanner : 3 cas qui sont 3 mauvaises réponses,

donc dans plus de la moitié des cas de crânio-pharyngiomes le traitement est moins efficace.

2 - Dans 3 cas de crânio-pharyngiomes (Prader 18) recevant de la testostérone, la réponse a été nulle ou faible. Elle devient positive dans un cas quand on ajoute de l'hormone de croissance humaine.

3 - Dans notre série il y a 3 insuffisances hypothalamo-hypophysaires secondaires avec crânio-pharyngiomes ; nous avons deux échecs du traitement par les anabolisants (DEM... et CAM...) et une réponse faible à une dose doublée (LeN...).

L'absence de réponse à la dose d'anabolisants efficace dans les insuffisances H.H. n'a donc été observée que lorsqu'il existait un crânio-pharyngiome prouvé. Elle survient dans environ 50 % des cas. Aucun enfant atteint d'un processus tumoral n'a été traité par l'hormone de croissance humaine.

Prader avait évoqué le rôle de l'insuffisance somatotrope associée : tout se passe comme si l'absence complète d'hormone somatotrope dans les crânio-pharyngiomes opérés inhibait l'action des anabolisants sur la croissance.

En réalité des observations assez troublantes ont été faites récemment :

- Accélération de la croissance spontanée dans 10 cas sur 18, de crânio-pharyngiome opérés, débutant trois mois après l'intervention (Job et Lambertz 13)

- Persistance d'un rythme de croissance normale (Holmes et Col. II) après intervention dans des cas de crânio-pharyngiomes malgré des taux d'activité somatotrophique plasmatique faibles (0,25 g./ml.) et l'absence de réponse à l'hypoglycémie.

C O N C L U S I O N

Cette étude concerne l'analyse comparative des résultats de traitement d'insuffisance hypothalamo-hypophysaires par l'hormone de croissance humaine et par les stéroïdes anabolisants de synthèse.

Elle a porté sur 20 insuffisances hypothalamo-hypophysaires :

- 17 idiopathiques (5 filles - 12 garçons) :
- 3 secondaires à des crâniopharyngiomes (3 filles)

Hormis les 2 jeunes enfants âgés de 2 ans 8 I/12 et 4 ans 3/12, leur âge se situe entre 8 ans 5/12 et 19 ans 7/12.

Nous avons tenu compte, dans l'appréciation de ces résultats par l'un et l'autre traitement des facteurs suivants :

- leur durée : de 6 mois à 37 mois pour les anaboli-
sants
: de 13 mois à 37 mois pour l'hormone de
croissance humaine :

- les variations de la posologie d'un sujet à l'autre et au cours d'un même traitement :

- les traitements associés éventuels (hydrocortisone, extrait thyroïdien, voire testostérone avec l'hormone de croissance humaine) ;

- la survenue d'une puberté spontanée ;
- l'appréciation de l'âge osseux.

La possibilité d'une diminution de l'effet du traitement sur la croissance a été recherchée.

L'hormone de croissance humaine a été donnée à la dose moyenne de 6 unités internationales par semaine à raison d'une injection intra-musculaire de 2 unités tous les deux jours.

Pour les anabolisants de synthèse, l'oxandrolone a été donnée à la dose optimum non virilisante de 0,10 mg./Kg./j. ; la norethandrolone à la dose de 0,25 mg./Kg./j.

RESULTATS :

1 - Sous l'hormone de croissance humaine (8 cas) le rythme de croissance est passé en moyenne de 1,3 cm./6 mois à 2,3 cm./6 mois : dispersion des valeurs individuelles :

- avant traitement = 0,4 à 2,6 cm./6 mois

- pendant traitement = 2 à 4,8 cm./6 mois.

Le meilleur résultat a été obtenu par un enfant traité très précocement à l'âge de 2 ans 9/12.

2 - Sous les stéroïdes anabolisants de synthèse (17 cas) le rythme de croissance passe, en moyenne, de 1 à 2,4 cm./6 mois, dispersion des valeurs individuelles :

- avant traitement = 0,4 à 3,6 cm./6 mois

- après traitement = 2 à 7,7 cm./6 mois.

3 - Dans 4 cas où les malades ont reçu successivement les deux traitements, les rythmes de croissance ont été respectivement :

de 2,4 - 1 - 1,25 - 1,45 cm./6 mois, pour l'hormone de croissance humaine.

de 2,8 - 1,7 - 1 - 3,3 cm./6 mois, pour les anabolisants

4 - L'effet sur l'âge osseux a été étudié :

Sous hormone de croissance humaine le rapport $\frac{\text{âge osseux}}{\text{âge réel}}$ passe en moyenne de 0,62 à 0,64 ;

Sous anabolisants, il passe en moyenne de 0,60 à 0,66.

5 - Il n'a pas été noté de signes de virilisation.

La puberté spontanée a débuté dans 7 cas.

6 - La diminution de l'effet thérapeutique.

- pour l'hormone de croissance humaine est nette ;
- pour les anabolisants de synthèse, le ralentissement noté au cours du 2e semestre est dû, dans 6 cas, à l'un des facteurs suivants :
 - à un défaut de réajustement des doses par rapport au poids (3 cas)
 - à une irrégularité du traitement (1 cas)
 - à une dose trop élevée d'hydrocortisone prescrite comme traitement adjuvant : (2 cas), mais dans 3 cas sur 15, il y a peut-être épuisement de l'effet thérapeutique qui devrait être confirmé par un plus long recul.

EN CONCLUSION

Cette analyse rétrospective nous conduit à établir un plan d'étude des résultats de divers traitements sur la croissance des insuffisances hypothalamo-hypophysaires.

Les points importants sont :

- 1) la qualité des mesure auxométriques avec un matériel standardisé ;
- 2) La régularité des mesures par rapport à la date anniversaire pour préciser la notion de vitesse de croissance avec les périodes d'accélération et d'épuisement thérapeutiques et les incidences saisonnières.
- 3) Le choix des paramètres à surveiller :
 - taille et différents segments corporels ;
 - épaisseur du pannicule adipeux.
- 4) Mensuration selon le système international des caractères sexuels (poils axillaires, pubiens, seins, testicules, verge).
- 5) Surveillance de la maturation osseuse au niveau du poignet (selon le Greulich et Pyle).

6) L'adaptation des posologies à l'évolution staturo-pondérale.

7) Le choix des traitements associés (hydrocortisone et autres thérapeutiques) selon des critères précis.

8) La définition de l'insuffisance somatotrophique avant la mise en route du traitement (dosage de la somathormone plasmatique, bilan azoté sous hormone de croissance humaine).

9) Les critères de sélection des enfants à traiter en fonction de l'âge chronologique, l'âge osseux, l'importance du retard statural et l'étiologie de leur déficit somatotrophique (formes idiopathiques ou secondaires).

Vu, le Président de Thèse : Vu, le Doyen de la Faculté :

Pr Pierre ROYER

Pr G. BROUET

Vu et Permis d'Imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris

Jean ROCHE

B I B L I O G R A P H I E

1 - AARSKOG (D.). -

"Human growth hormone in dwarfism since birth".
- Amer. J. Dis. Child., 1963. 105. 368.

2 - CANLORBE (P.). -

"Hormone de croissance humaine et traitement du nanisme hypophysaire".
- Journées Parisiennes Pédiat., 1966. 263.

3 - ELSAIR (J.). -

"Effets de l'hormone de croissance dans le nanisme hypothalamo-hypophysaire : III. Etude des actions de l'hormone de croissance humaine sur la croissance (non publiée)".

4 - ELSAIR (J.) GERBEAUX (S.) DARTOIS (A.M.) ROYER (P.). -

"Effets de l'hormone de croissance dans le nanisme hypothalamo-hypophysaire.
I - Etude des actions métaboliques de l'hormone de croissance humaine".
- Rev. Fr. Et. Clin. Biol., 1964. 9. 287.

5 - ESCAMILLEA (R.F.) HUTCHINGS (J.J.) DEAMER (W.C.) LI (C.H.)
FORSHAM (P.H.). -

"Long term effects of HGH. (LI) in a pituitary dwarf"
- J. Clin. Endocrinol., 1961, 21, 721.

6 - FRANCOIS (R.) FREDERICH (A.) BERTRAND (J.) GILLY (R.)
MORELON - BACHECOT. -

"Action de l'hormone de croissance humaine dans le nanisme hypophysaire. Etude basée sur 30 cas publiés dans la littérature et 3 cas personnels".
- Pédiatrie, 1963. 18. 49.

7 - DE GENNES (J.L.) ROYER (P.). -

"Réévaluation à l'occasion de la révision analytique de 26 cas, des aspects cliniques et biologiques du nanisme hypophysaire".

- Sem. Hôp., Ann. Pédiat., 1962. 10. I.148-I.176.

8 - GERSHBERG (H.) MARI (S.) HULSE (M.) St. PAUL (H.). -

"Long-term treatment of hypopituitary and of achondroplastic dwarfism with human growth hormone".

- Metabolism, 1964. 13. 152.

9 - GREYLICH (W.W.) PYLE (S.). -

"Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist".

- 2nd. ed. Stanford University press. Ed. London 1959

10 - HENNEMAN (P.H.) FORBES (A.P.) MOLDAWER (M.) DEMPSEY (E.F.)
CAROLL (E.L.). -

"Effects of human growth hormone in man".

- J. Clin. Invest., 1960. 39. I.223.

11 - HOLMES (L.B.), FRANTZ (A.G.) SOELDNER (J.S.) CRAWFORD (J.D.)

- Soc. Pediat. Research. Atlantic city - Abstracts 68 (1967).

12 - LIPJETT (M.B.) BERGENSTAL (D.M.). -

"Metabolic effects of human growth hormone of other species in man".

- J. Clin. Endocrinol. Metab., 1960. 20. II.

13 - JOB (J.C.) LAMBERTZ (J.). -

"L'insuffisance hypothalamo-hypophysaire des enfants opérés de crânio-pharyngiomes".

- Journées Parisiennes Pédiat., 1966, 297.

14 - MOE (P.J.). -

"Use of human growth hormone in hypopituitary dwarfism".

- Norw. Pediat. Soc. May 21/22. 1965.

15 - PRADER (A.) WAGNER (H.) SZEKY (J.) ILLIG (R.) TOUBER (J.C.)
MAINGAY (D.). -

"Acquired resistance to human growth hormone caused by specific antibodies".

- Lancet, 1964. II. 378.

- I6 - PRADER (A.) ZACHMANN (M.) POLEY (J.R.) ILLIG (R.) SZEKY (J.)
"Long-term treatment with human growth hormone (Raber) in small doses.
Evaluation of 18 hypopituitary patients".
- Helv. Paediat. Acta. 1967. 22. 423.
- I7 - PRADER (A.). -
"Dwarfism, hypopituitarism and growth hormone".
- Arch. Dis. Child., 1967. 42. 225.
- I8 - PRADER (A.). -
"The influence of anabolic steroids on growth".
- Acta Endocrinol., suppl. 63, 1961. 39. 78.
- I9 - PRADER (A.) ILLIG (R.) SZEKY (J.) WAGNER (M.). -
"The effect of human growth hormone in hypopituitary dwarfism".
- Arch. Dis. Child., 1964. 39. 535.
- 20 - PRADER (A.). -
Communication personnelle.
- Proc. Second Int. Congres. endocrino. London 1964.
Int. Congr. Series 83.
Excerpta Medica Fondation.
- 21 - RABEN (M.S.). -
"Growth hormone. Physiological aspects. Clinical use of human growth hormone".
- New Engl. J. Med., 1962. 266.
- 22 - RABEN (M.S.). -
"Effect of human growth hormone on dwarfed children"
- Proc. 2nd. Int. Cong. Endocrinol. (London 1964).
Internat. Cong. Series 83 1964. 989. Excerpta. Medica Foundation.
- 23 - RA BEN (M.S.). -
Préparation of G.H. from. pituitaries of man and monkey.
- Sciences, 127, 883. 1957.
- 24 - ROOS (P.), FEVOLD (R.) GEMZELL (C.A.). -
Preparation of human growth hormone by gel filtration. Preparolin of human growth hormone by gel filtration.
Biochem. biophys. Acta. (Amst.) 74, 525. (1963).

25 - ROYER (P.). -

"Croissance et hormone de croissance hypophysaire".
- XXe Cong. Pédiâtres de langue française, II, 1965.
278. Ed. Expansion scientifique.

26 - SEMPE (M.) MASSE (N.P.). -

"La croissance normale : méthode et résultats".
- XXe Cong. Pédiâtres de langue française. Ed. Expansion scientifique.
Paris - 1965.

27 - SEMPE (M.). -

"Vitesse d'accroissement en taille chez l'enfant normal de 0 à 12 ans".
(Communication personnelle).

28 - SOYKA (L.F.) ZISKIND (A.) CRAWFORD (N.). -

"Treatment of short stature in children and adolescents with human pituitary growth hormone (Raben)".
- New Engl. J. Med., 1964. 271. 754.

29 - SOYKA (L.F.) CRAWFORD (N.) FLYNN (F.J.). -

"Long-term use of human growth hormone for short stature".
- Soc. Pediat. Rem. Atlantic city - Abstracts 77 (1967).

30 - TANNER (J.H.) WHITEHOUSE (R.H.) TAKAISHI (H.). -

"Standarts from birth to maturity for eight, weight, height velocity and weight".
- Arch. Dis. Child. 1966. 41. 454.

31 - TANNER (J.M.) WHITEHOUSE (R.H.). -

"Growth response of 26 children with short stature given human growth hormone".
- Brit. Med. J., 1967. 2, 69.

32 - TRYGSTAD (O.) SEIP (M.). -

"Hereditary pituitary dwarfism treated with human growth hormone".
- Scand. Acta. Pediat., 1964. 53. 527.

33 - TRYGSTAD (O.) SEIP (M.). -

"Experiences with human growth hormone in pituitary dwarfism".

- Acta Paediat. Scand., 1966. 55. 287.

34 - TRYGSTAD (O.). -

"Communication personnelle".

35 - VISSER (H.K.A.) DOORNBOJ (L.) GROUGES (W.). -

"Evaluation of the effects of hormones and anabolic steroids on height growth and skeletal maturation : growth velocity plotted against chronological and skeletal age".

- Helv. Paediat. Acta. 1966. 21. 631.

36 - WRIGHT (J.C.), BRASEL (J.A.) ACETO (T.) FINKELSTEIN (J.W.)
KENNY (F.M.) SPAULDING (J.S.) BLIZZARD (R.H.). -

"Studies with human growth hormone".

- Amer. J. Med., 1965. 38. 499.

- 33 - TRYSTAD (O.), SRIF (M.). -
"Experiences with human growth hormone in pituitary
dwarfism".
- Acta Paediat. Scand., 1966, 55, 287.
- 34 - TRYSTAD (O.). -
"Communication personnel".
- 35 - VISSER (H.K.A.), DOORNBOJ (I.), GROUWER (W.). -
"Evaluation of the effects of hormones and anabolic
steroids on height growth and skeletal maturation:
growth velocity plotted against chronological and
skeletal age".
- Helv. Paediat. Acta, 1966, 21, 251.
- 36 - WRIGHT (J.C.), BRASEL (J.A.), ACETO (T.), FINKELSTEIN (J.W.),
KENNY (T.M.), SPAULDING (J.S.), BLIZZARD (R.H.). -
"Studies with human growth hormone".
- Amer. J. Med., 1965, 38, 499.

